

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

4/9/3

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2002 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

001212704 WPI Acc No: 1974-86605V/197450

**Phosphonates contg. a P-32 or P-33 radionuclide - prepd. by reaction of labelled phosphorus trichloride and acid**

Patent Assignee: PROCTER & GAMBLE CO (PROC )

Number of Countries: 005 Number of Patents: 006

**Patent Family:**

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
NL 7406952	A	19741126			197450	B
DE 2424453	A	19741212			197451	
BE 815397	A	19741122			197502	
FR 2230374	A	19750124			197511	
ZA 7403159	A	19750411			197527	
DE 2424453	B	19800612			198025	

Priority Applications (No Type Date): US 73362971 A 19730523; US 74462476 A 19740419

**Abstract (Basic): NL 7406952 A**

(A) Cpd. of the following formulae labelled with the radio-isotopes  $^{32}\text{P}$  or  $^{33}\text{P}$  are stated to be new: and the labelled cpds.

1,2-dicarboxyethylene-1-phosphonic acid and ethylene-1,1-diphosphonic acid. ( $\text{R}=\text{H}$  or  $\text{CH}_2\text{OH}$ ;  $n=3-10$ ;  $\text{R}_1=\text{H}$ , 1-20C alkyl, 2-20C alkenyl, aryl, phenylethyl, benzyl, halo, OH, opt. substd. amino, carboxymethyl,  $\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $\text{CHOH.PO}_3\text{H}_2$  or  $[\text{CH}_2\text{C}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2]_n\text{H}$ ;  $n'=1-15$ ;  $\text{R}_2=\text{H}$ , alkyl,  $\text{NH}_2$ , benzyl, halo, OH,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$  or  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ ;  $m=3-9$ ;  $\text{R}_3=\text{H}$  or alkyl;  $p=2-4$ ; X and Y = H or OH). Salts of these cpds. are included.

(B) Claims are restricted to compsns. for treatment of tumours contg. these cpds.

The cpds. may be used in the treatment of calcareous tumours, such as primary- and metastatic bone tumours and tumours which calcify soft tissue. They may also be used in combined therapy with other chemotherapeutic agents.

The cpds. have a high selectivity for calcareous tumours of up to 40:1 with respect to normal bone. They have very low soft-tissue retention and few side-effects.

Title Terms: CONTAIN; P; P; RADIONUCLIDE; PREPARATION; REACT; LABEL; PHOSPHORUS; ACID

Derwent Class: B05

International Patent Class (Additional): A61K-027/04; A61K-043/00; C07C-000/00; C07F-009/38

File Segment: CPI

19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction).

**2.230.374**

21) N° d'enregistrement national.  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

**74.17965**

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

22) Date de dépôt ..... 22 mai 1974, à 16 h 24 mn.  
41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 51 du 20-12-1974.

51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/04; C 07 f 9/38.

71) Déposant : Société dite : THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, résidant aux  
États-Unis d'Amérique.

73) Titulaire : *Idem* 71)

74) Mandataire : Harlé et Léchopiaz.

54) Composés pour le traitement de tumeurs calciques.

72) Invention de : Marion David Francis, Andrew Tofe et Harry Walter Lampe.

33) 32) 31) Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le  
23 mai 1973, n. 362.971 aux noms des inventeurs.*

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention - 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention se rapporte d'une façon générale à des médicaments radioactifs et elle concerne plus particulièrement, des produits de cette nature permettant le traitement des tumeurs calciques, c'est-à-dire des tumeurs osseuses primaires et métastatiques et des tumeurs sur les tissus mous en voie de calcification.

Depuis quelques temps, on utilise couramment la radiothérapie pour soigner les tumeurs de divers types. L'un des principaux inconvénients de toute thérapie par rayons est le manque de spécificité aussi bien des radiations appliquées extérieurement que des matières radioactives, c'est-à-dire que la radiation est généralisée et exerce une action notable aussi bien sur l'activité de la moelle osseuse que sur les tissus doux portant ou ne portant pas de tumeur.

Les chercheurs ont abouti à certains résultats valables dans la création des produits médicaux radioactifs possédant une certaine sélectivité pour les sites. Par exemple, Storaasli indique dans Journal of American Medical Association 210, 1077-1078 (1969) que le phosphate de sodium contenant l'isotope radioactif de phosphore, dont le poids atomique est de 32 ( $^{32}\text{P}$ ), possède une certaine sélectivité pour les tumeurs osseuses. La sélectivité obtenue par cette technique semble être en rapport avec la forte absorption de phosphore par les tumeurs (voir Anghileri, Experientia 28 Nr 9, 1086-7, 1972) mais cette sélectivité est toutefois insuffisante pour permettre d'envoyer une dose efficace de radioactivité sur la tumeur osseuse sans envoyer en même temps une dose nocive sur l'os non atteint, la moelle osseuse saine et d'autres cellules non affectées de tissus mous. En conséquence, les phosphates radioactifs (et aussi les polyphosphates) ont été limités en utilisation aux seuls cas de tumeurs osseuses d'une extrême gravité où les risques supplémentaires de lésions de tissus sains sont justifiés.

Avant la présente invention, on ne connaissait aucun composé et aucun procédé permettant de diriger des doses thérapeutiques efficaces ou des doses de soulagement de la douleur sur les sites des tumeurs osseuses sans risquer une lésion sérieuse par radiations des autres parties du corps du patient.

En conséquence, l'invention a pour objet des moyens pour introduire des quantités de radiations suffisantes pour réduire la douleur et/ou exercer une action thérapeutique sur les tumeurs

primaires ou métastatiques sans endommager en même temps les os, la moelle osseuse et les tissus mous ainsi que les cellules non atteints par la tumeur.

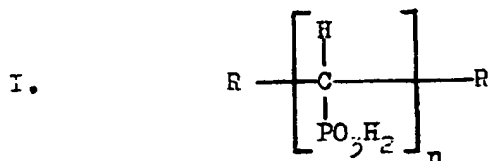
On a maintenant trouvé qu'on peut répondre aux besoins de l'invention en utilisant des mono-, di- et polyphosphonates (énumérés plus loin) dans lesquels on incorpore un radioélément choisi parmi  $^{32}\text{P}$  et  $^{33}\text{P}$ . Le procédé faisant l'objet de l'invention consiste à administrer de façon systémique des doses efficaces de tels composés à un animal atteint d'une tumeur calcique.

De très nombreux mono-, di- et polyphosphonates possèdent, selon des constatations récentes, une attirance généralisée vers les sites osseux et sont utiles pour inhiber le dépôt et la mobilisation anormaux du phosphate de calcium dans les tissus physiologiques (voir brevet E.U.A. N° 3.683.080). On a maintenant trouvé que certains mono-, di- et polyphosphonates, contenant un radio-élément  $^{32}\text{P}$  ou  $^{33}\text{P}$  au lieu de l'élément stable  $^{31}\text{P}$ , possèdent de façon inattendue et efficace une grande sélectivité pour les tumeurs calciques en plus de la sélectivité calcique importante mais généralisée dont ils étaient dotés.

Ces phosphonates "marqués" ou radioactifs possèdent, comme on le verra plus loin, une sélectivité suffisante pour les tumeurs osseuses primaires et métastatiques de sorte que des doses efficaces du radioélément  $^{32}\text{P}$  ou  $^{33}\text{P}$  peuvent être dirigées sur le site de la tumeur sans influencer fâcheusement les sites dépourvus de tumeurs. On a démontré que la sélectivité peut atteindre 40:1 dans les tests sur les chiens souffrant d'un sarcome ostéogène; cela revient à dire que le site à tumeur peut contenir une dose de radioactivité de 40 fois supérieure à celle qu'on trouve sur l'os correspondant mais opposé et non atteint (qu'on appellera par la suite os contralatéral) ou sur un os normal adjacent (par exemple dans le sternum ou dans la région de la colonne vertébrale).

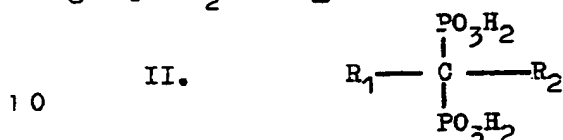
Les phosphonates radioactifs préférés sont ceux contenant le radioélément  $^{33}\text{P}$ .

Les phosphonates appropriés contenant  $^{32}\text{P}$  et  $^{33}\text{P}$  (dans un but de simplification, les radioéléments  $^{32}\text{P}$  et  $^{33}\text{P}$  seront désignés simplement par P dans l'énumération ci-après des variations structurales) qui conviennent aux fins de l'invention sont choisis parmi les composés répondant aux formules suivantes :



5

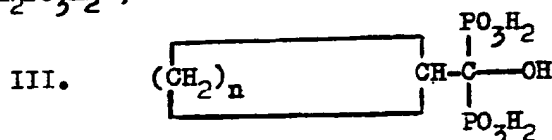
dans laquelle chaque R représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $\text{CH}_2\text{OH}$  et  $n$  est un nombre entier de 3 à 10;



10

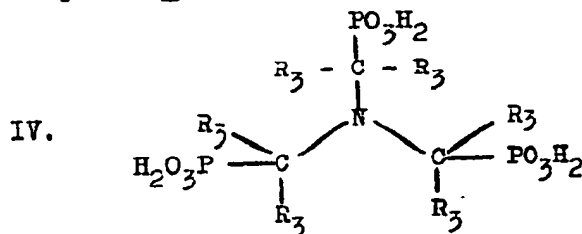
dans laquelle  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène, un radical alkyle contenant 1 à 20 atomes de carbone, un radical alcényle contenant 2 à 20 atomes de carbone, un radical aryle (par exemple phényle, naphthyle, etc), un radical phényléthényle, un radical benzyle, un radical halogène (par exemple le chlore, le brome ou le fluor), hydroxyle, amino, amino substitué (par exemple diméthylamino, diéthylamino, N-hydroxy-N-éthylamino, acétylamino), un groupe  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{PO}_3\text{H}_2)(\text{OH})$  ou  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{PO}_3\text{H}_2)_{2n}^7$  H (dans lequel  $n$  est un nombre de 1 à 15);  $\text{R}_2$  est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur (par exemple méthyle, éthyle, propyle ou butyle), amino, benzyle, halogène (tel que chlore, brome ou fluor) hydroxyle,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$  ou  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$  ;

25



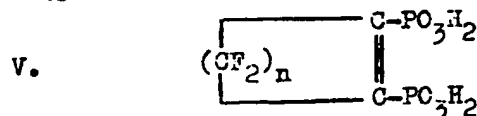
dans laquelle  $n$  est un nombre entier de 3 à 9.

30



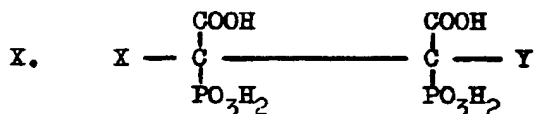
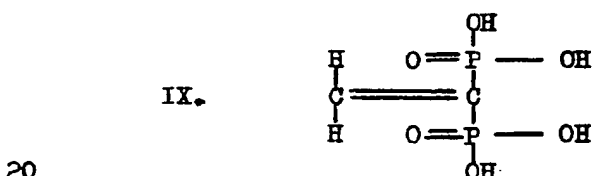
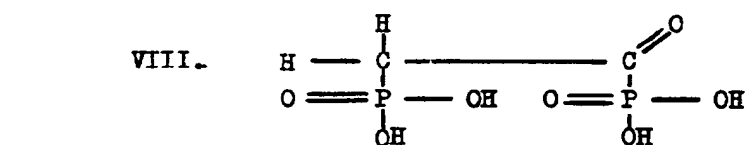
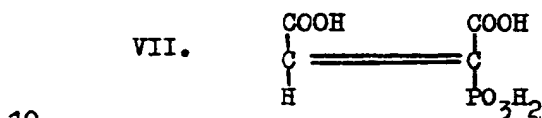
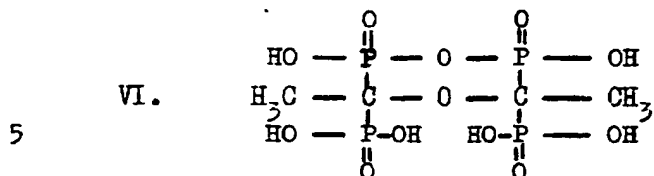
35

dans laquelle  $\text{R}_3$  est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur (par exemple méthyle, éthyle, propyle ou butyle);



40

dans laquelle  $n$  est un nombre entier de 2 à 4;

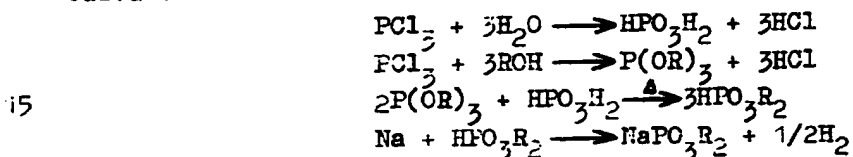


25 dans lesquelles X et Y représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy; et les sels pharmaceutiquement acceptables de chacun des acides indiqués, par exemple les sels de métaux alcalins (sodium et potassium), les sels de métaux alcalino-terreux (calcium et magnésium), les sels de métaux lourds non  
30 toxiques (stanneux et d'indium) et les sels d'ammonium ou d'ammonium substitué par des groupes de bas poids moléculaire (mono-, di- et triéthanolamines).

Parmi les polyphosphonates utilisables de formule I, on citera l'acide propane-1,2,3-triphosphonique, l'acide butane-  
35 1,2,3,4-tétraphosphonique, l'acide hexane-1,2,3,4,5,6-hexaphosphonique, l'acide hexane-1-hydroxy-2,3,4,5,6-pentaphosphonique, l'acide hexane-1,6-dihydroxy-2,3,4,5-tétraphosphonique; l'acide pentane-1,2,3,4,5-pentaphosphonique, l'acide hexane-1,2,3,4,5,6-hexaphosphonique, l'acide heptane-1,2,3,4,5,6,7-heptaphosphoni-  
40 que, l'acide octane-1,2,3,4,5,6,7,8-octaphosphonique, l'acide

nonan -1,2,3,4,5,6,7,8,9-nonaphosphoniqu ; l'acide décane-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-décaphosphonique et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces acides, par exemple les sels de sodium, potassium, calcium, magnésium, ammonium et mono-, di- et triéthanol-ammonium.

Le phosphore 32 et le phosphore 33 sont disponibles dans le commerce. On peut faire réagir ces matières d'une façon usuelle pour obtenir le  $\text{PCl}_3$ . Le composé  $\text{PCl}_3$  est une matière première appropriée pour toutes les synthèses dont il est question dans le présent contexte. On peut convertir  $\text{PCl}_3$  en produits intermédiaires appropriés pour les composés indiqués par les réactions suivantes :



Une technique efficace pour effectuer les réactions permettant d'obtenir des polyphosphonates à partir des matières indiquées est décrite dans "Topics in Phosphorous Chemistry" (Chapitre 7, "Oligophosphonates", Wiley 1972).

On peut préparer l'acide propane-1,2,3-triphosphonique et ses sels par le procédé décrit dans le brevet E.U.A. N° 3.743.686.

On peut préparer l'acide butane 1,2,3,4-tétraphosphonique et ses sels par le procédé décrit dans le brevet E.U.A. N° 3.755.504.

On peut préparer les polyphosphonates vicinaux aliphatiques supérieurs et leurs sels par le procédé décrit dans le brevet E.U.A. N° 3.584.055.

Parmi les polyphosphonates répondant à la formule II qui conviennent aux fins de l'invention, on citera l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique, l'acide méthanediphosphonique, l'acide méthanehydroxydiphosphonique, l'acide éthane-1,1,2-triphosphonique, l'acide propane-1,1,3,3-tétraphosphonique; l'acide éthane-2-phényl-1,1-diphosphonique, l'acide éthane-2-naphtyl-1,1-diphosphonique; l'acide méthane-phényldiphosphonique, l'acide éthane-1-amino-1,1-diphosphonique; l'acide méthanedichlorodiphosphonique; l'acide nonane-5,5-diphosphonique; l'acide n-pentane-1,1-diphosphonique; l'acide méthanedifluorodiphosphonique; l'acide méthane-dibromodiphosphonique; l'acide propane-2,2-diphosphonique; l'acide éthane-2-carboxy-1,1-diphosphonique; l'acide propane-1-hydroxy-



- 1,1,3-triphosphonique; l'acide éthane-2-hydroxy-1,1,2-triphosphonique; l'acide éthane-1-hydroxy-1,1,2-triphosphonique; l'acide propane-1,3-diphényl-2,2-diphosphonique; l'acide nonane-1,1-diphosphonique; l'acide hexadécane-1,1-diphosphonique; l'acide
- 5 pent-4-ène-1-hydroxy-1,1-diphosphonique; l'acide octadéc-9-ène-1-hydroxy-1,1-diphosphonique; le 3-phényl-1,1-diphosphono-prop-2-ène; l'acide octane-1,1-diphosphonique; l'acide dodécane-1,1-diphosphonique; l'acide phénylaminométhanediphosphonique; l'acide naphtylaminométhanediphosphonique; l'acide N,N-diméthylamino-
- 10 méthanediphosphonique; l'acide N-(2-dihydroxyéthyl)-aminométhanediphosphonique; l'acide N-acétyl-aminométhanediphosphonique; l'acide aminométhanediphosphonique; l'acide dihydroxyméthanediphosphonique et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces acides, par exemple les sels de sodium, potassium, calcium,
- 15 magnésium, stanneux, indium, ammonium et mono-, di- et triéthanol-ammonium.

L'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique, qui est un polyphosphonate spécialement préféré, répond à la formule moléculaire  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$ . (Selon la nomenclature par radicaux,

20 cet acide pourrait également être appelé acide 1-hydroxyéthylidène-diphosphonique).

Bien qu'on puisse utiliser pratiquement tous les sels pharmaceutiquement acceptables de l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique, pour la mise en oeuvre de l'invention on préfère

25 le sel diacide disodique. On peut également utiliser les autres sels de sodium, potassium, ammonium et mono-, di- et triéthanol-ammonium ou leurs mélanges à la condition de prendre les précautions nécessaires pour régler l'absorption totale du cation par la composition du sel. On peut préparer ces derniers composés

30 selon l'invention par un procédé approprié quelconque mais on préfère spécialement le procédé du brevet E.U.A. N° 3.400.149.

On peut préparer l'acide méthanehydroxydiphosphonique et les composés apparentés utilisables, par exemple en faisant réagir du phosgène avec un dialkylphosphite de métal alcalin. Une

35 description complète de ces composés et d'un procédé de préparation se trouve dans le brevet E.U.A. N° 3.422.137.

L'acide méthanedihydroxydiphosphonique et ses sels ainsi qu'un procédé de préparation sont décrits dans le brevet E.U.A. 3.497.313.

L'acide méthanediphosphonique et les composés apparentés sont décrits en détail dans le brevet E.U.A. N° 3.213.030. Un procédé préféré de préparation de ces composés est décrit dans le brevet E.U.A. N° 3.251.907.

5 L'acide éthane-1,1,2-triphosphonique et les composés apparentés, qu'on peut utiliser dans les compositions selon l'invention, ainsi qu'un procédé de préparation sont décrits en détail dans le brevet E.U.A. N° 3.551.359.

10 L'acide propane-1,1,3,3-tétraphosphonique et les composés apparentés utilisables ainsi qu'un procédé de préparation sont décrits dans le brevet E.U.A. N° 3.400.176. On peut préparer le méthylène-diphosphonate supérieur à chaîne méthylénique interrompue par polymérisation de l'éthylène-1,1-diphosphonate.

On peut préparer l'acide pentane-2,2-diphosphonique et les 15 composés apparentés par le procédé décrit par G.M. Kosolopoff dans J. Amer. Chem. Soc., 75, 1500 (1953).

Les phosphonates utilisables de formule III sont notamment les suivants :

- 1'acide méthanecyclobutylhydroxydiphosphonique,
- 20 1'acide méthanecyclopentylhydroxydiphosphonique,
- 1'acide méthanecyclohexylhydroxydiphosphonique,
- 1'acide méthanecycloheptylhydroxydiphosphonique,
- 1'acide méthanecyclooctylhydroxydiphosphonique,
- 1'acide méthanecyclononylhydroxydiphosphonique,
- 25 1'acide méthanecyclodécylhydroxydiphosphonique.

Les sels de sodium, potassium, calcium, magnésium, stanneux, indium, ammonium, mono-, di- et tri-éthanolammonium des acides méthanecycloalkylhydroxydiphosphoniques énumérés ci-dessus, ainsi que tous les autres sels pharmaceutiquement acceptables de 30 ces acides cherchent, eux aussi, sélectivement le système osseux.

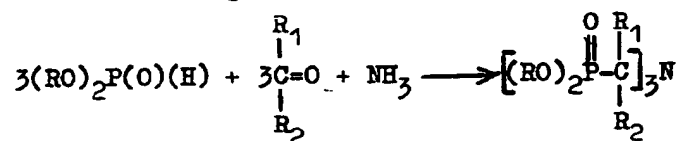
On peut préparer les phosphonates de formule III par des procédés décrits en détail dans le brevet E.U.A. N° 3.584.125.

Les phosphonates préférés de formule IV, aux fins de l'invention, sont la tris(phosphonométhyl)amine, la tris(1-phosphonoéthyl)amine, la tris(2-phosphono-2-propyl)amine et leurs sels pharmaceutiquement acceptables. On préfère surtout la tris(phosphonométhyl)amine. Ci-après, on énumère quelques composés utilisables :

- (a) la bis(phosphonométhyl)-1-phosphonoéthylamine;
- 40 (b) la bis(phosphonométhyl)-2-phosphono-2-propylamine;

- (c) la bis(1-phosphon éthyl)phosphonométhyl-amine;  
 (d) la bis(2-phosphono-2-propyl)phosphonométhyl-amine;  
 (e) la tris(1-phosphono-1-pentyl)amine;  
 (f) la bis(phosphonométhyl)2-phosphono-2-hexyl-amine; et  
 5 (g) les sels pharmaceutiquement acceptables des acides (a) à (f), par exemple les sels de sodium, potassium, calcium, magnésium, ammonium, mono-, di- et triéthanolammonium.

Pour préparer les tris(phosphonoalkyl)amines, on peut commencer, ... exemple, par préparer l'ester correspondant conformément à la réaction générale :



- 15 dans laquelle R est un radical alkyle et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

On peut préparer les acides libres par hydrolyse de l'ester en utilisant un acide minéral fort tel que HCl. Naturellement, on prépare les sels en neutralisant l'acide avec la base du cation  
 20 désiré. La préparation des tris(phosphonoalkyl)amines est décrite en détail dans le brevet canadien N° 753.207.

Parmi les phosphonates de formule V, on citera :

- (1) le 3,3,4,4,5,5,-hexafluoro-1,2-diphosphonocyclopent-1-ène;  
 (2) le 3,3,4,4-tétrafluoro-1,2-diphosphonocyclobut-1-ène; et  
 25 (3) le 3,3,4,4,5,5,6,6-octafluoro-1,2-diphosphonocyclohex-1-ène.

On peut préparer les perfluorodiphosphonocycloalcènes, par exemple en faisant réagir des trialkyl-phosphites avec des 1,2-dichloroperfluorocycloalc-1-ènes par les procédés décrits par Frank dans J. Org. Chem., 31, N° 5, p. 1521.

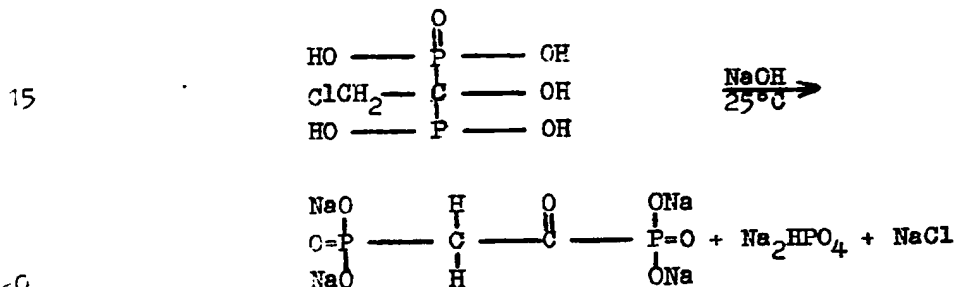
- 30 Le phosphonate de formule VI est appelé dans le présent mémoire acide cyclo-tétraphosphonique. Ce composé et ses sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par un procédé approprié quelconque mais on préfère surtout le procédé décrit dans le brevet E.U.A. N° 3.587.024.

- 35 Les phosphonates utilisables de formule VII sont les acides éthène-1,2-dicarboxy-1-phosphoniques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, par exemple les sels de sodium, potassium, calcium, magnésium, stanneux, indium, ammonium, mono-, di- et triéthanolammonium. Alors que la formule VII est représentative  
 40 des isomères cis, on peut utiliser également les isomères trans

correspondants. A chaque fois qu'il sera question d'un acide éthène-1,2-dicarboxy-1-phosphonique et des sels d'un tel acide, cette appellation désignera, sauf stipulation contraire, les isomères cis-, trans- ou leurs mélanges.

5 Les acides éthène-1,2-dicarboxy-1-phosphoniques et les composés apparentés utilisables peuvent être préparés par réaction d'un ester d'un acide acétylènedicarboxylique avec un dialkylphosphite, opération qu'on fait suivre d'une hydrolyse et d'une saponification. Ce procédé est décrit plus en détail dans le brevet E.U.A. N° 3.584.124.

10 On peut préparer les phosphonates de formule VIII par des réactions de regroupement du type :



20 On peut préparer les phosphonates de formule IX par le procédé décrit dans la demande de brevet RFA publiée sous le N° 2.026.078.

25 Les carboxyphosphonates utilisables de formule X sont notamment l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonique, l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-dihydroxy-1,2-diphosphonique; l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1-hydroxy-1,2-diphosphonique, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, par exemple les sels de sodium, potassium, calcium, magnésium, ammonium, triéthanolammonium, diéthanolammonium et monoéthanolammonium.

30 L'acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonique, qui est un carboxyphosphonate préféré aux fins de l'invention, répond à la formule moléculaire  $\text{CH}(\text{COOH})(\text{PO}_2\text{H}_2)\text{CH}(\text{COOH})(\text{PO}_2\text{H}_2)$ . On obtient les sels le plus facilement cristallisables de cet acide quand on remplace trois, quatre ou cinq des atomes d'hydrogène de l'acide par des atomes de sodium.

35 Bien qu'on puisse utiliser tous les sels pharmaceutiquement acceptables de l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonique pour la mise en oeuvre de l'invention, on préfère le sel diacide tétrasodique, le sel triacide trisodique, le sel tétraacid

disodique, le sel pentasacide monosodique et leurs mélanges. On peut également utiliser les autres sels de sodium, potassium, ammonium, mono-, di- et triéthanolammonium et leurs mélanges.

On peut préparer l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonique et ses sels appropriés par une technique appropriée quelconque. Par exemple, on peut utiliser la réaction décrite par Pudovik dans "Soviet Research on Organo-Phosphorus Compounds", 1949-1956, partie III, 547, 85c, pour préparer l'ester de l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonique qu'on peut ensuite convertir en acide libre par une réaction usuelle d'hydrolyse. On peut également utiliser la neutralisation par des composés alcalins tels que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, un carbonate, etc, pour préparer le sel désiré de l'acide. Une description plus détaillée de ces composés est donnée dans le brevet E.U.A. N° 3.562.166.

On peut préparer l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-dihydroxy-1,2-diphosphonique et les composés apparentés en faisant réagir un ester de l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonique avec un hypohalogénure de métal alcalin, qu'on fait suivre d'une hydrolyse et d'une saponification. Ce procédé est décrit plus en détail dans le brevet E.U.A. N° 3.579.570.

On peut utiliser des mélanges de deux ou plusieurs acides phosphoniques décrits et/ou de leurs sels pour la mise en oeuvre de l'invention.

Les dosages appropriés des polyphosphonates radioactifs, selon l'invention, sont d'environ 0,2 à 20 millicuries (mCi). La faible rétention, chose remarquable, par les tissus mous, etc, peut permettre de faire appel à des doses encore plus élevées. De préférence, on prépare le composé (ou une composition contenant deux ou plusieurs composés) en partant de  $\text{PCl}_3$  de forte activité et on prend soin d'assurer que la totalité ou une proportion importante du polyphosphate soit "marquée" afin de réduire au minimum le dosage total de polyphosphonate nécessaire pour l'administration de la dose radioactive désirée. De même, il est préférable d'utiliser le phosphonate peu de temps après sa préparation (par exemple dans les trois jours qui suivent la préparation). Il est préférable que l'activité spécifique soit d'au moins 0,01 mCi/mg de phosphonate au moment de l'administration. On pense que des doses totales excessives de polyphosphonates peuvent provoquer une saturation dans la région de la tumeur active et

un "débordement" du polyphosphonate (sans considérer son niveau de marquage) vers les zones sans tumeurs.

Aussi bien en stockage qu'en utilisation, on préfère que les composés soient sous forme d'une solution aqueuse diluée, stérile, non pyrogène, par exemple à une concentration d'environ 2 mg/ml. Une telle solution réduit les risques d'une dégradation spontanée des phosphonates par suite des radiations émises par ces derniers et elle convient pour injection directe au patient, de préférence, par voie intraveineuse. Ces solutions peuvent être davantage diluées si on le juge utile. On utilise de préférence, pour le conditionnement des solutions, des fioles appropriées en verre portant des joints hermétiques en caoutchouc ou en matière plastique qui résistent aux radiations.

Les exemples suivants, dans lesquels toutes les proportions sont en poids, servent à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée :

#### EXEMPLE 1

On traite un caniche ordinaire souffrant d'une tumeur osseuse avancée du cubitus gauche et on lui administre quatre injections (une par jour pendant quatre jours successifs) une solution d'éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate disodique marquée  $^{32}\text{P}$ , dans la veine céphalique.

On prépare la solution par une réaction du type décrit dans le brevet E.U.A. précité N° 3.400.149 et aussi dans JACS, Vol.49, pages 6119 et suivantes. Plus précisément, on agite doucement à température ambiante 0,80 ml de  $\text{PCl}_3$  (4 mm, 37 mCi) et 0,60 ml d'acide acétique glacial. L'acide acétique joue à la fois le rôle d'un réactif et celui d'un solvant. On ajoute goutte à goutte au cours de trois minutes 0,5 ml d'eau. On chauffe lentement le mélange jusqu'à  $145^\circ\text{C}$  (en deux heures) et on maintient à cette température pendant quatre heures. On ajoute 8 ml d'eau dans le ballon de réaction en même temps qu'une paillette de brassage (granule d'Hergar) et on traite la solution sous reflux pendant 40 heures à  $145^\circ\text{C}$ , ce qui donne un produit comprenant principalement l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique. On règle le pH de la solution d'acide à environ 5 avec  $\text{NaOH}$  et on obtient ainsi l'éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate disodique. On ajoute de l'eau pour régler la concentration à 12,9 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  par ml de phosphonate et on ajoute de l'éthanol anhydre de formule 5A (2,5 parties d'éthanol par partie de solution de phosphonate), c tte opération

se faisant lentement et avec agitation vigoureuse pour précipiter le diphosphonate. On filtre le précipité sous vide, on lave avec de l'éthanol et avec de l'éther éthylique et on sèche. On emmagasine le produit sec en solution aqueuse (50 mg/ml) pour  
5 réduire au minimum la décomposition par radiations.

On utilise environ 0,3 mCi par injection, c'est-à-dire qu'on injecte au total 1,2 mCi. On constate une réduction notable de la douleur, se manifestant notamment par un regain d'activité. On ne constate aucun signe de malaise dû aux radiations.  
10 En raison de l'état avancé de la tumeur au début du traitement et par suite des faibles dosages de radioactivité administrés, les résultats de la thérapeutique n'étaient pas complets et une amputation était finalement nécessaire.

#### EXEMPLE 2

15 On traite un grand danois souffrant d'un sarcome ostéogène avancé dans le radius gauche, de la même façon que dans l'exemple 1 mais en administrant cinq doses de 0,5 mCi pendant 5 jours successifs. Environ 10 jours après l'administration finale du médicament radioactif, on constate une réduction de la douleur et  
20 un regain d'activité. On ne détecte aucun symptôme de malaises dus aux radiations. Dans ce cas encore, la tumeur était dans un état tellement avancé au moment où le chien a été soumis au traitement que ce traitement n'était que partiellement efficace et qu'il a fallu finalement procéder à l'euthanasie de l'animal. On  
25 procède à un examen post-mortem; on constate que l'os qui était atteint de tumeur a absorbé quarante fois plus de radioactivité que l'os contralatéral (sur une base de mCi/g). D'autre part, des observations pathologiques générales ont permis de constater une certaine lyse (dissolution de la tumeur).

#### EXEMPLE 3

30 On traite un chien Vizsla souffrant d'une tumeur osseuse à l'humérus proximal droit comme dans l'exemple 1 sauf qu'on administre environ 1 mCi pendant quatre jours successifs. Environ 4 jours après la dernière injection, les progrès du chien sont  
35 tels qu'il peut courir alors qu'avant il traînait la patte.

#### EXEMPLE 4

On administre à un adulte pesant 70 kg souffrant d'une tumeur osseuse, par voie intraveineuse, de l'éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate disodique contenant du  $^{32}\text{P}$  (80 mCi/g) en cinq doses  
40 de 2 mCi pendant 5 jours successifs. Environ 4 jours après la

dernière injection, on constate une réduction notable de la douleur dans les os.

On remplace le sel de l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique, contenant du  $^{32}\text{P}$ , par l'acide dichlorométhanediphosphonique, la tris(phosphonométhyl)-amine, l'acide méthane cyclohexylhydroxydiphosphonique, le 5,5,4,4,5,5-hexafluoro-1,2-diphosphonocyclopent-1-ène; l'acide cyclotétraphosphonique, l'acide éthène-1,2 dicarboxy-1-phosphonique ou l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1-phosphonique et on obtient des résultats analogues.

Les phosphonates radioactifs dont il a été question ci-dessus viennent également pour une thérapeutique combinée avec des médicaments chimiothérapeutiques. Ces derniers médicaments peuvent être commodément classés dans les catégories suivantes : les agents d'alkylation, les antimétabolites, les antibiotiques, les vinca-alcaloïdes; les hormones, les enzymes (par exemple la L-asparginase); l'hydroxyurée; et la procabazine [monochlorhydrate de N-isopropyl- $\alpha$ -(2-méthylhydrazino)-p-toluamide]. Dans une thérapeutique combinée avec des phosphonates radioactifs et des agents chimiothérapeutiques, on administre le polyphosphonate d'abord alors que l'autre composant, c'est-à-dire l'agent chimiothérapeutique, est administré en des dosages usuels (c'est-à-dire sensiblement les mêmes que ceux qu'on utilise lors d'un traitement par les agents chimiothérapeutiques) en commençant à un moment se situant entre environ 1 et 20 jours après l'injection des phosphonates radioactifs. Cette façon d'aborder le traitement offre l'avantage de permettre aux agents chimiothérapeutiques d'agir pendant le cycle actif des cellules ( $G_1$ , S,  $G_2$ , M) et de permettre à la radioactivité de stimuler la transition des cellules depuis l'état de repos ( $G_0$ ) à un état de cycle cellulaire actif.

Parmi les agents d'alkylation utilisables dans un traitement combiné avec les phosphonates radioactifs, on citera les suivants: chlorhydrate de méchloréthamine (chlorhydrate de 2,2'-dichloro-N-méthyl-diéthylamine); triéthylène-mélamine (2,4,6-tris[4-aziridinyl]-s-triazine); thiotépa-triéthylène-thiophosphoramide; "bulsulfane" (1,4-bis[méthanésulfonoxyl]butane); "chlorambucil" (acide 4-p-[bis(2-chloréthyl)amino]phényl-butyrique); "cyclophosphamide" (1-bis[2-chlorométhyl]amino-1-oxy-2-aza-5-oxaphosphoridine); "melphalan" (p-[41-2-chloréthylamino]phényl-analine); et "BCNU" (1,3-bis[2-chloréthyl]-1-nitrosourée).



Parmi les antimétabolites qui conviennent pour le traitement combiné avec les phosphonates radioactifs, on citera les produits suivants : 6-mercaptopurine (6-purinethiol); "DON" (6-diazo-5-oxo-L-norleucine); "azasérine" (O-diazoacétyl-L-sérine);  
5 "méthotrexate" (acide 4-amino-N<sup>10</sup>-méthyl-ptéroylglutamique); "5-fluoruracile"; "cytarabine" (1-β-D-arabinofuranosylcytosine). Parmi les antibiotiques appropriés, on citera les suivants: actinomycine D, dactinomycine, mythramycine, daunomycine et mitomycine-C. Parmi les vinca-alcaloïdes, on citera le sulfate de vin-  
10 blastine et le sulfate de vincristine. Les agents chimiothérapeutiques ci-dessus et leurs dosages usuels sont décrits plus en détail dans Encyclopedia of Chemical Technology, 2ème Edition (Interscience 1971).

#### EXEMPLE 5

15 On administre à un adulte pesant 70 kg atteint d'une tumeur osseuse, par voie intraveineuse, de l'éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate disodique contenant du <sup>32</sup>P (80 mCi/g) en cinq doses de 2 mCi pendant 5 jours successifs. Cinq jours après l'injection finale, on commence l'administration de 5-fluoruracile à raison de 15  
20 mg/kg/jour pendant 5 jours successifs. On constate un accroissement d'efficacité par rapport aux résultats obtenus séparément par l'un ou l'autre des deux traitements indiqués, sans aucun effet secondaire au delà de celui qu'on constate avec l'administration du seul 5-fluoruracile.

#### EXEMPLES 6 à 10

25 Dans les exemples 1 à 5, on remplace le radioélément <sup>32</sup>P par le radioélément <sup>33</sup>P et on obtient des résultats sensiblement identiques.

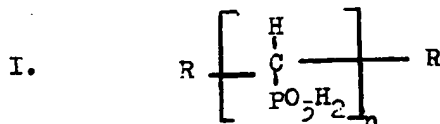
On obtient des résultats sensiblement analogues en administrant d'autres agents chimiothérapeutiques à leurs doses usuelles  
30 après l'administration des phosphonates radioactifs, le traitement chimiothérapeutique ayant lieu entre 1 et 28 jours après le traitement radioactif.

Il apparaît que l'invention fournit une nouvelle série de  
35 composés et de procédés pour le traitement des tumeurs calciques. D'autre part, il va de soi qu'on peut apporter diverses modifications aux modes de mise en oeuvre qui ont été décrits sans sortir pour cela du cadre de l'invention.

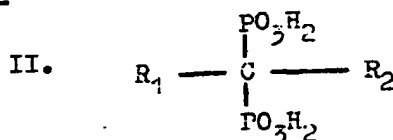
## REVENDICATIONS

1. Polyphosphonate radioactif marqué d'un radioélément  $^{32}\text{P}$  ou  $^{18}\text{F}$ , caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés répondant aux formules ci-après :

5

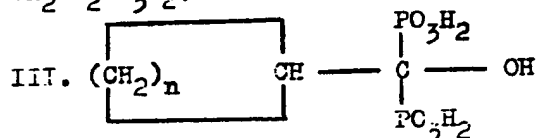


dans laquelle chaque R est un atome d'hydrogène ou un groupe  
10  $\text{CH}_2\text{OH}$  et  $n$  est un nombre entier de 3 à 10.



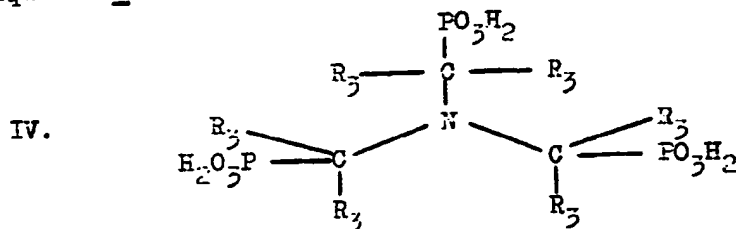
15 dans laquelle  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ , alcényle en  $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ , aryle, phényléthényle, benzyle, halogène, hydroxyle, amino, amino substitué,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{PO}_3\text{H}_2)(\text{OH})$ , ou  $-\text{[CH}_2\text{C}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2\text{]}_n\text{-H}$  ( $n$  étant un nombre de 1 à 15);  $\text{R}_2$  est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,  
20 amino, benzyle, halogène, hydroxyle,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ , ou  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ ;

25

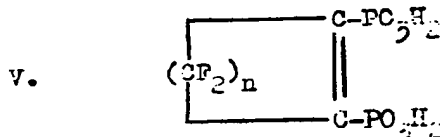


dans laquelle  $n$  est un nombre entier de 5 à 9;

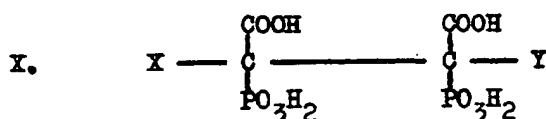
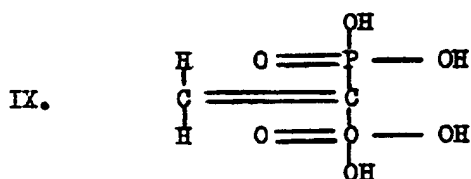
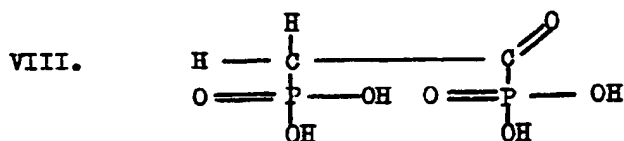
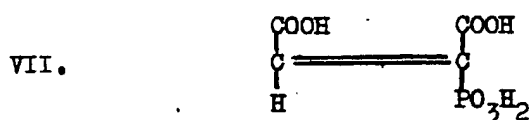
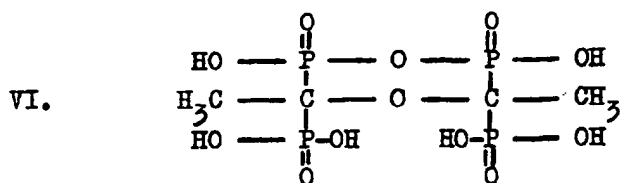
30



dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle  
35 inférieur (par exemple méthyle, éthyle, propyle ou butyle);



40 dans laquelle  $n$  est un nombre entier de 2 à 4;



25 dans lesquelles X et Y représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy; et les sels pharmaceutiquement acceptables de chacun des acides énumérés.

2. Polyphosphonate selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants et leurs sels pharmaceutiquement acceptables :

- acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique;
- acide dichlorométhanediphosphonique;
- tris(phosphonométhyl)amine;
- acide méthanecyclohexylhydroxydiphosphonique;
- 35 - 3,3,4,4,5,5-hexafluoro-1,2-diphosphonocyclopent-1-ène;
- acide cyclotétraphosphonique;
- acide éthène-1,2-dicarboxy-1-phosphonique; et
- acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonique.

5. Unité de dosage d'un polyphosphonate marqué d'un radio-  
40 élément  $^{32}\text{P}$  ou  $^{33}\text{P}$ , convenant pour le traitement des tumeurs

calciques, caractérisée en ce que ledit polyphosphonate est choisi parmi les composés définis à l'une des revendications 1 ou 2 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Application des composés selon l'une des revendications 1 ou 2, pour le traitement de tumeurs calciques, caractérisée en ce qu'on administre systématiquement à un animal souffrant d'une telle tumeur une dose sûre mais efficace d'un tel composé radioactif marqué  $^{32}\text{P}$  ou  $^{33}\text{P}$ .

5. Application des composés selon l'une des revendications 1 ou 2, pour le traitement des tumeurs calciques, caractérisée en ce qu'on administre systématiquement à un animal souffrant d'une telle tumeur une dose sûre mais efficace d'un tel composé radioactif marqué  $^{32}\text{P}$  ou  $^{33}\text{P}$ , et dans laquelle on administre ensuite un agent chimiothérapeutique choisi parmi les agents d'alkylation, les antimétabolites, les antibiotiques, les vinca-alcaloïdes, les hormones, les enzymes, l'hydroxyurée et la procarbazine, le polyphosphonate étant notamment l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique, l'acide dichlorométhanediphosphonique, ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.